

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Tiotepa MSN 15 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje  
Tiotepa MSN 100 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tiotepa MSN 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Ena viala s praškom vsebuje 15 mg tiotepe.  
Po rekonstituciji z 1,5 ml vode za injekcije en ml raztopine vsebuje 10 mg tiotepe (10 mg/ml).

Tiotepa MSN 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Ena viala s praškom vsebuje 100 mg tiotepe.  
Po rekonstituciji z 10 ml vode za injekcije en ml raztopine vsebuje 10 mg tiotepe (10 mg/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Bel liofiliziran prašek.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tiotepa MSN se uporablja v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki:

- kot pripravljalo zdravljenje (kondicioniranje) z obsevanjem celega telesa ali brez obsevanja, pred alogensko ali avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) pri hematoloških boleznih pri odraslih in pediatričnih bolnikih;
- ko je kemoterapija z visokimi odmerki podprta s PKMC primerna za zdravljenje čvrstih tumorjev pri odraslih in pediatričnih bolnikih.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporabo zdravila Tiotepa MSN mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami na področju pripravljalnega zdravljenja pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

#### Odmerjanje

Zdravilo Tiotepa MSN se uporablja v različnih odmerkih, v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, pri bolnikih s hematološkimi boleznimi ali čvrstimi tumorji pred PKMC.

Odmerjanje zdravila Tiotepa MSN se določi pri odraslih in pediatričnih bolnikih glede na vrsto PKMC (avtologna ali alogenska) in bolezen.

#### Odrasli

*AVTOLOGNA PKMC*

### *Hematološke bolezni*

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m<sup>2</sup> na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup> na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan. Izvaja se 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, brez presegevanja skupnega največjega kumulativnega odmerka 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### LIMFOM

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m<sup>2</sup> na dan (3,38 mg/kg/dan) do 300 mg/m<sup>2</sup> na dan (8,10 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan. Izvaja se 2 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 900 mg/m<sup>2</sup> (24,32 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### LIMFOM V OSREDNJEM ŽIVČEVJU

Priporočeni odmerek je 185 mg/m<sup>2</sup> na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m<sup>2</sup> na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup> na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

### *Čvrsti tumorji*

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 120 mg/m<sup>2</sup> na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup> na dan (6,76 mg/kg/dan), kot ena infuzija na dan ali razdeljen na dve infuziji na dan, in se daje 2 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### RAK DOJK

Priporočeni odmerek je od 120 mg/m<sup>2</sup> na dan (3,24 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup> na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 do 5 zaporednih dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 800 mg/m<sup>2</sup> (21,62 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 125 mg/m<sup>2</sup> na dan (3,38 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup> na dan (6,76 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 3 do 4 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### RAK JAJČNIKOV

Priporočeni odmerek je 250 mg/m<sup>2</sup> na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje dva zaporedna dneva pred avtologno PKMC, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 500 mg/m<sup>2</sup> (13,51 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### GERMINALNI TUMORJI

Priporočeni odmerek je od 150 mg/m<sup>2</sup> na dan (4,05 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup> na dan (6,76 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 750 mg/m<sup>2</sup> (20,27 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

### *ALOGENSKA PKMC*

### *Hematološke bolezni*

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 185 mg/m<sup>2</sup> na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup> na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presešel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### LIMFOM

Priporočeni odmerek pri limfomu je 370 mg/m<sup>2</sup> na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na

dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### MULTIPLI MIELOM

Priporočeni odmerek je 185 mg/m<sup>2</sup> na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 185 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je od 185 mg/m<sup>2</sup> na dan (5 mg/kg/dan) do 481 mg/m<sup>2</sup> na dan (13 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 2 zaporedna dneva pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je 370 mg/m<sup>2</sup> na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 370 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

### Pediatrična populacija

#### AVTOLOGNA PKMC

##### *Čvrsti tumorji*

Priporočeni odmerek pri čvrstih tumorjih je od 150 mg/m<sup>2</sup> na dan (6 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup> na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 2 do 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### TUMOR OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Priporočeni odmerek je od 250 mg/m<sup>2</sup> na dan (10 mg/kg/dan) do 350 mg/m<sup>2</sup> na dan (14 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 3 zaporedne dni pred avtologno PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### ALOGENSKA PKMC

##### *Hematološke bolezni*

Priporočeni odmerek pri hematoloških boleznih je od 125 mg/m<sup>2</sup> na dan (5 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup> na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na eno ali dve infuziji na dan, in se daje 1 do 3 zaporedne dni pred alogensko PKMC, odvisno od kombinacije z drugimi kemoterapevtiki, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### LEVKEMIJA

Priporočeni odmerek je 250 mg/m<sup>2</sup>/dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### TALASEMIJA

Priporočeni odmerek je od 200 mg/m<sup>2</sup> na dan (8 mg/kg/dan) do 250 mg/m<sup>2</sup> na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### REFRAKTARNA CITOPENIJA

Priporočeni odmerek je 125 mg/m<sup>2</sup> na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan, in se daje tri zaporedne dni pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 375 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### GENETSKE BOLEZNI

Priporočeni odmerek je 125 mg/m<sup>2</sup> na dan (5 mg/kg/dan) v obliki ene infuzije na dan in se daje 2 zaporedna dneva pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

#### ANEMIJA SRPASTIH CELIC

Priporočeni odmerek je 250 mg/m<sup>2</sup> na dan (10 mg/kg/dan), razdeljen na dve infuziji na dan pred alogensko PKMC, ne da bi se presegel skupni največji kumulativni odmerek 250 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/kg) v času celotnega pripravljalnega zdravljenja.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Študije pri bolnikih z okvaro ledvic niso bile izvedene. Ker se tiotepa in njeni presnovki slabo izločajo z urinom, prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično insuficienco. Vendar je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Okvara jeter*

Uporabe tiotepe pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Ker se tiotepa presnavlja predvsem v jetrih, je potrebna previdnost, ko se tiotepa uporablja pri bolnikih s predhodno obstoječo okvaro jetrne funkcije, zlasti pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Prilagoditev odmerka ni potrebna pri prehodnih spremembah jetrnih parametrov (glejte poglavje 4.4).

#### *Starejši*

Uporaba tiotepe pri starejših bolnikih ni bila posebej raziskana. V kliničnih študijah pa je delež bolnikov, starejših od 65 let, prejemal enak kumulativni odmerek kot drugi bolniki. Prilagoditev odmerka se ni zdela potrebna.

### Način uporabe

Zdravilo Tiotepa MSN mora aplicirati usposobljen zdravstveni delavec, in sicer kot intravensko infuzijo po centralnem venskem katetru, ki traja 2 do 4 ure.

Vsako vialo je treba rekonstituirati z 1,5 ml (Tiotepa MSN 15 mg) ali 10 ml (Tiotepa MSN 100 mg) sterilne vode za injekcije. Skupno prostornino rekonstituirane vialo je treba pred dajanjem nadalje razredčiti v 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje (če je predpisan odmerek večji od 500 mg, uporabite 1000 ml). Pri otrocih, pri katerih je odmerek manjši od 250 mg, lahko uporabite ustrezno količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, s katero zagotovite končno koncentracijo zdravila Tiotepa MSN med 0,5 in 1 mg/ml. Za navodila glede rekonstitucije in nadaljnjega redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

#### *Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila*

Lahko se pojavijo lokalne reakcije, povezane z nenamerno izpostavitvijo tiotepe. Zato je pri pripravi raztopine za infundiranje priporočljiva uporaba rokavic. Če raztopina tiotepe nenamerno pride v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito umijte z milom in vodo. Če pride tiotepa nenamerno v stik s sluznico, sluznico temeljito sperite z vodo (glejte poglavje 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasna uporaba s cepivom proti rumeni mrzlici in z živimi virusnimi in bakterijskimi cepivi (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Posledica zdravljenja s tiotepo v priporočenem odmerku in s priporočenim režimom odmerjanja je močna mielosupresija, ki se pojavi pri vseh bolnikih. Razvijejo se lahko huda granulocitopenija, trombocitopenija, anemija ali kombinacija teh. Med zdravljenjem in do okrevanja je treba izvajati pogoste preglede celotne krvne slike, vključno z diferencialno sliko belih krvnih celic in številom trombocitov. Kadar so prisotne zdravstvene indikacije, je treba nuditi trombocitno in eritrocitno podporo ter uporabiti rastne faktorje, kot je granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor). Med zdravljenjem s tiotepo in najmanj 30 dni po presaditvi je

treba dnevno preverjati sliko belih krvnih celic in število trombocitov.

Preventivna ali empirična uporaba zdravil proti okužbam (bakterijskim, glivičnim, virusnim) je priporočljiva za preprečevanje in obvladovanje okužb v obdobju nevtropenije.

Uporabe tiotepe pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Ker se tiotepa predvsem presnavlja v jetrih, je potrebna previdnost, ko se tiotepa uporablja pri bolnikih s predhodno obstoječo okvaro jetrne funkcije, zlasti pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Pri zdravljenju takšnih bolnikov se zaradi zgodnjega odkrivanja hepatotoksičnosti priporoča redno spremljanje transaminaz, alkalne fosfataze in bilirubina v serumu po presaditvi.

Bolniki, ki so prejeli predhodno zdravljenje z obsevanjem, daljše ali enako trem ciklom kemoterapije, ali predhodno presaditev matičnih celic, so lahko bolj izpostavljeni venookluzivni bolezni jeter (glejte poglavje 4.8).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo srčnih bolezni, pri bolnikih, ki prejemajo tiotepo, pa je treba redno spremljati delovanje srca.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo ledvičnih bolezni, med zdravljenjem s tiotepo pa je treba redno spremljati delovanje ledvic.

Tiotepa lahko povzroči pljučno toksičnost, kar lahko prispeva k učinkom drugih citotoksičnih snovi (busulfana, fludarabina in ciklofosfamida) (glejte poglavje 4.8).

Predhodno obsevanje možganov ali kraniospinalnega predela lahko pripomore k hudim toksičnim učinkom (npr. encefalopatiji).

Bolnika je treba obvestiti, da s tiotepo, znano karcinogeno snovjo pri ljudeh, obstaja povečano tveganje sekundarnega malignega obolenja.

Sočasna uporaba z živimi atenuiranimi cepivi (razen cepivi proti rumeni mrzlici), fenitoinom in fosfenitoinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Tiotepa se ne sme uporabljati hkrati s ciklofosfamidom, ko sta obe zdravili prisotni v istem pripravljalnem zdravljenju. Zdravilo Tiotepa MSN je treba dati po zaključku katerega koli infundiranja ciklofosfamida (glejte poglavje 4.5).

Med sočasno uporabo tiotepe in zaviralcev CYP2B6 ali CYP3A4 je treba bolnike pozorno klinično spremljati (glejte poglavje 4.5).

Kot večina alkilirajočih učinkovin lahko tiotepa zmanjša plodnost pri moških in ženskah. Moški bolniki naj poskrbijo za shranjevanje sperme z zamrznitvijo pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in leto dni po prenehanju zdravljenja pa naj ne spočnejo otroka (glejte poglavje 4.6).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Posebne interakcije s tiotepo

Živa virusna in bakterijska cepiva se ne smejo uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapevtik, ki zavira imunsko odzivnost. Preteči morajo najmanj trije meseci med prenehanjem zdravljenja in cepljenjem.

Zdi se, da se tiotepa presnavlja preko CYP2B6 in CYP3A4. Sočasna uporaba z zaviralci CYP2B6 (na primer klopidogrelom in tiklopidinom) ali CYP3A4 (na primer azolni antimikotiki, makrolidi, kot so eritromicin, klaritromicin, telitromicin, ter zaviralci proteaz) lahko zviša koncentracijo tiotepe v plazmi in potencialno zniža koncentracije aktivnega presnovka tetraetilenpentamina (TEPA). Sočasna uporaba induktorjev citokroma P450 (kot so rifampicin, karbamazepin, fenobarbital) lahko zveča presnovo tiotepe, kar privede do zvišane koncentracije aktivnega presnovka v plazmi. Zato je treba bolnike pozorno klinično spremljati med sočasno uporabo tiotepe in teh zdravil.

Tiotepa je šibak zaviralec CYP2B6 in lahko zato v plazmi potencialno zviša koncentracije snovi, ki se presnavljajo s CYP2B6, kot so ifosfamid, tamoksifen, bupropion, efavirenz in ciklofosfamid. CYP2B6 katalizira presnovno pretvorbo ciklofosfamida v njegovo aktivno obliko 4-hidroksi ciklofosfamid (4-OHCP) in sočasna uporaba tiotepe lahko zato privede do zmanjšanih koncentracij aktivnega 4-OHCP. Zato je treba bolnike med sočasno uporabo tiotepe in teh zdravil klinično nadzorovati.

#### Kontraindicirana sočasna uporaba

Cepivo proti rumeni mrzlici: tveganje generalizirane, s cepivom sprožene bolezni s smrtnim izidom.

Na splošno se živa virusna in bakterijska cepiva ne smejo uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapevtik, ki zavira imunsko odzivnost. Preteči morajo najmanj trije meseci med prenehanjem zdravljenja in cepljenjem.

#### Sočasna uporaba ni priporočena

Živa atenuirana cepiva (razen cepiva proti rumeni mrzlici): tveganje sistemske, lahko tudi smrtno nevarne bolezni. Tveganje je večje pri osebah, ki so že imunsko oslABLJENE zaradi osnovne bolezni.

Kjer je mogoče, se uporabi inaktivirano virusno cepivo (poliomielitis).

Fenitoin: tveganje poslabšanja konvulzij zaradi slabše absorpcije fenitoina s citotoksičnim zdravilom ali tveganje povečane toksičnosti in izgube učinkovitosti citotoksičnega zdravila zaradi povečane jetrne presnove s fenitoinom.

#### Sočasna uporaba, ki jo je treba pretehtati

Ciklosporin, takrolimus: čezmerna imunska oslABLJENOST s tveganjem limfoproliferacije.

Alkilirajoči citostatiki, vključno s tiotepo, zavirajo plazemsko psevdoholinesterazo za 35 do 70 %. Delovanje sukcinilholina je mogoče podaljšati za 5 do 15 minut.

Tiotepa se ne sme uporabljati hkrati s ciklofosfamidom, če sta obe zdravili prisotni v istem pripravljalnem zdravljenju. Zdravilo Tiotepa MSN je treba dati po zaključku katerega koli infundiranja ciklofosfamida.

Sočasna uporaba tiotepe in drugih mielosupresivnih ali mielotoksičnih učinkovin (tj. ciklofosfamid, melfalan, busulfan, fludarabin, treosulfan) lahko poveča tveganje neželenih hematoloških učinkov zaradi prekrivajočih se profilov toksičnosti teh zdravil.

#### Interakcije, skupne vsem citotoksičnim učinkovinam

Zaradi povečanega tveganja za trombozo v primeru malignosti je antikoagulacijsko zdravljenje pogosto. Visoka intraindividualna variabilnost stanja koagulacije med malignostjo in potencialna interakcija med peroralnimi antikoagulantami in kemoterapijo proti raku zahtevata povečanje pogostosti spremljanja mednarodnega umerjenega razmerja (INR), če se bolnik zdravi s peroralnimi antikoagulantami.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po zaključku zdravljenja s tiotepo. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti test nosečnosti. Moški bolniki med zdravljenjem in leto dni po zdravljenju ne smejo spočeti otrok (glejte poglavje 5.3).

#### Nosečnost

Ni podatkov o uporabi tiotepe med nosečnostjo. Predklinične študije so pokazale, da tiotepa, kot večina alkilirajočih učinkovin, povzroča smrt zarodka in plodu in ima teratogene učinke (glejte poglavje 5.3). Zato je tiotepa kontraindicirana med nosečnostjo.

### Dojenje

Ni znano, ali se tiotepa izloča v materino mleko. Zaradi farmakoloških lastnosti in potencialne toksičnosti za dojene novorojenčke/otroke je dojenje kontraindicirano med zdravljenjem s tiotepo.

### Plodnost

Kot večina alkilirajočih učinkovin lahko tiotepa zmanjša plodnost pri moških in ženskah. Moški bolniki lahko pred začetkom zdravljenja uporabijo storitev kriokonzervacije sperme (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Tiotepa MSN ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zelo verjetno je, da lahko nekateri neželeni učinki tiotepe, kot so omotica, glavobol in zamegljen vid, vplivajo na te funkcije.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Varnost tiotepe je bila preverjena s pregledom neželenih učinkov, o katerih so poročali v objavljenih podatkih iz kliničnih študij. V teh študijah je 6588 odraslih bolnikov in 902 pediatrična bolnika prejelo tiotepo kot pripravljalo zdravljenje pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Hude toksičnosti v povezavi s hematološkim, jetrnim in dihalnim sistemom so bile pričakovane posledice režima pripravljalnega zdravljenja in procesa presaditve. Posledice zajemajo okužbo in reakcijo presadka proti gostitelju (GvHD - Graft-versus host disease), ki sta bili, čeprav ne neposredno povezani, glavna vzroka obolevnosti in umrljivosti, zlasti pri alogenski PKMC.

Najpogostejše neželene reakcije pri različnih pripravljalnih zdravljenjih, vključno s tiotepo, o katerih so poročali, so: okužbe, citopenija, akutna GvHD in kronična GvHD, bolezni prebavil, hemoragični cistitis in vnetje sluznice.

### *Levkoencefalopatija*

Primeri levkoencefalopatije po zdravljenju s tiotepo so bili opaženi pri odraslih in otrocih, ki so v preteklosti prejeli več kemoterapij, vključno z metotreksatom in radioterapijo. Nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom.

### Tabelarni seznam neželenih učinkov

#### Odrasli

Neželeni učinki, ki so vsaj potencialno povezani s pripravljalnim zdravljenjem, ki vključuje tiotepo, in o katerih so poročali pri odraslih bolnikih o več kot le o posameznem primeru, so navedeni spodaj glede na organski sistem in pogostnost. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	povečana občutljivost na okužbo, sepsa		sindrom toksičnega šoka	

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		z zdravljenjem povezana sekundarna malignost		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija, trombocitopenija, febrilna nevtropenija, anemija, pancitopenija, granulocitopenija			
Bolezni imunskega sistema	akutna reakcija presadka proti gostitelju, kronična reakcija presadka proti gostitelju	preobčutljivost		
Bolezni endokrinega sistema		hipopituitarizem		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, zmanjšan apetit, hiperglikemija			
Psihiatrične motnje	stanje zmedenosti, spremembe duševnega stanja	anksioznost	delirij, živčnost, halucinacije, vznemirjenost	
Bolezni živčevja	omotica, glavobol, zamegljen vid, encefalopatija, konvulzije, parestezija	intrakranialna anevrizma, ekstrapiramidalna motnja, kognitivna motnja, možganska krvavitev		Levkoencefalopatija
Očesne bolezni	konjunktivitis	katarakta		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	motnje sluha, ototoksičnost, tinitus			
Srčne bolezni	aritmija	tahikardija, odpoved srca	kardiomiopatija, miokarditis	
Žilne bolezni	limfedem, hipertenzija	krvavitev, embolija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	sindrom idiopatske pljučnice, epistaksa	pljučni edem, kašelj, pljučnica	hipoksija	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni prebavil	navzea, stomatitis, ezofagitis, bruhanje, driska, dispepsija, abdominalne bolečine, enteritis, kolitis	zaprtost, predrtje črevesja, ileus	razjeda prebavil	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	venookluzivna bolezen jeter, hepatomegalija, zlatenica			
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, srbečica, alopecija	eritem	motnja pigmentacije, eritrodermična psoriza	hude toksične reakcije kože, vključno s primeri Stevens- Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu, mialgija, artralgija			
Bolezni sečil	hemoragični cistitis	dizurija, oligurija, odpoved ledvic, cistitis, hematurija		
Motnje reprodukcije in dojk	azoospermija, amenoreja, vaginalna krvavitev	menopavzalni simptomi, neplodnost pri ženskah, neplodnost pri moških		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, astenija, mrzlica, generalizirani edem vnetje na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, vnetje sluznice	večorganska odpoved, bolečine		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Preiskave	zvečanje telesne mase, zvečane vrednosti bilirubina v krvi, zvečana vrednost transaminaz, zvečana vrednost amilaze v krvi	zvečanje vrednosti kreatinina v krvi, zvečanje vrednosti sečnine v krvi, zvečana vrednost gama glutamiltransferaze, zvečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvečane vrednosti aspartat aminotransferaze		

### Pediatrična populacija

Neželeni učinki, ki so vsaj potencialno povezani s pripravljanim zdravljenjem, ki vključuje tiotepo, in o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih o več kot le o posameznem primeru, so navedeni spodaj glede na organski sistem in pogostnost. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	povečana občutljivost na okužbo, sepsa	trombocitopenična purpura	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		z zdravljenjem povezana sekundarna malignost	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija, febrilna nevtropenija, anemija, pancitopenija, granulocitopenija		
Bolezni imunskega sistema	akutna reakcija presadka proti gostitelju, kronična reakcija presadka proti gostitelju		
Bolezni endokrinega sistema	hipopituitarizem, hipogonadizem, hipotiroidizem		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, hiperglikemija		

Psihiatrične motnje	spremembe duševnega stanja	duševne motnje zaradi splošnega zdravstvenega stanja	
Bolezni živčevja	glavobol, encefalopatija, konvulzije, možganska krvavitev, motnje spomina, pareza	ataksija	Levkoencefalopatija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	motnje sluha		
Srčne bolezni	srčni zastoj	kardiovaskularna insuficienca, odpoved srca	
Žilne bolezni	krvavitev	hipertenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pljučnica	sindrom idiopatske pljučnice, pljučna krvavitev, pljučni edem, epistaksa, hipoksija, zastoj dihanja	Pljučna arterijska hipertenzija
Bolezni prebavil	navzea, stomatitis, bruhanje, driska, abdominalne bolečine	enteritis, obstrukcija črevesja	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	venookluzivna bolezen jeter	odpoved jeter	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, eritem, deskvamacija, motnja pigmentacije		Hude toksične reakcije kože, vključno s primeri Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zastoj rasti		
Bolezni sečil	bolezni mehurja	odpoved ledvic, hemoragični cistitis	

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, vnetje sluznice, bolečine, večorganska odpoved		
Preiskave	zvečane vrednosti bilirubina v krvi, zvečana vrednost transaminaz, zvečana vrednost kreatinina v krvi, zvečana vrednost aspartat aminotransferaze, zvečana vrednost alanin aminotransferaze	zvečane vrednosti sečnine v krvi, nenormalne vrednosti elektrolitov v krvi, zvečano razmerje protrombinskega časa	

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem tiotepe ni. Najpomembnejša neželena učinka v primeru prevelikega odmerjanja sta mieloablacija in pancitopenija. Za tiotepo ni znanega antidota.

Hematološki status je treba pozorno spremljati in vzpostaviti učinkovite podporne ukrepe, kadar so prisotne zdravstvene indikacije.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), alkilirajoči citostatiki, oznaka ATC: L01AC01

#### Mehanizem delovanja

Tiotepa je večfunkcijska citotoksična snov, kemijsko in farmakološko sorodna dušikovemu iperitu. Do radiomimetičnega delovanja tiotepe naj bi prišlo zaradi sproščanja radikalov etilen imina, ki kot pri zdravljenju z obsevanjem prekine vezi DNK, npr. z alkilacijo gvanina na mestu N-7, kar prekine vez med purinsko bazo in sladkorjem ter sprosti alkiliran gvanin.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Pripravljalno zdravljenje mora zagotoviti citoredukcijo in, v idealnih okoliščinah, izkoreninjenje bolezni. Toksični učinek tiotepe, odvisen od odmerka, je ablacija mozga, kar omogoča precejšnje stopnjevanje odmerka z infundiranjem avtologne PKMC. Pri alogenski PKMC mora biti pripravljeno

zdravljenje zelo imunosupresivno in mieloablativno, da gostitelj ne zavrne presadka. Zaradi močnih mieloablativnih lastnosti, tiotepa okrepi imunosupresijo in mieloablacijo prejemnika, zaradi česar je sprejem presadka okrepljen; to nadomesti izgubo učinka presadka proti levkemiji (učinek GvL), povezanega z GvHD. Tiotepa, kot alkilirajoča učinkovina, najbolj učinkovito zavira rast tumorskih celic *in vitro* z majhnim povečanjem koncentracije zdravila. Zaradi netoksičnosti izven kostnega mozga kljub stopnjevanju odmerka, ki presega mielotoksične odmerke, se tiotepa že desetletja uporablja v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki pred avtologno in alogensko PKMC. Rezultati objavljenih kliničnih študij, ki podpirajo učinkovitost tiotepe, so povzeti v nadaljevanju:

## Avtologna PKMC

### Hematološke bolezni

*Sprejem presadka:* pripravljala zdravljenja s tiotepo so se izkazala za mieloablativna. Preživetje brez ponovitve bolezni (DFS: Disease free survival): poročila navajajo ocenjenih 43 % pri petletnem preživetju brez ponovitve bolezni, kar potrjuje, da so pripravljala zdravljenja s tiotepo po avtologni PKMC učinkovite terapevtske strategije za zdravljenje bolnikov s hematološkimi boleznimi.

*Ponovitev bolezni:* pri vseh pripravljalnih zdravljenjih s tiotepo so poročali o stopnjah ponovitve po več kot enem letu v višini 60 % ali manj, kar zdravniki označujejo kot prag za dokazovanje učinkovitosti. Pri nekaterih ocenjenih pripravljalnih zdravljenjih so poročali tudi o stopnjah ponovitve, nižjih od 60 % (za obdobje 5 let).

*Celokupno preživetje:* celokupno preživetje se giblje med 29 % in 87 % za obdobje med 22 in 63 meseci.

*Z režimom povezana umrljivost (RRM: Regimen related mortality) in s presaditvijo povezana umrljivost (TRM: Transplant related mortality):* poročali so o vrednostih RRM od 2,5 do 29 odstotkov. Vrednosti TRM so od 0 do 21 % za eno leto, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za avtologno PKMC pri odraslih bolnikih s hematološkimi boleznimi.

### Čvrsti tumorji

*Sprejem presadka:* pripravljala zdravljenja s tiotepo so se izkazala za mieloablativna.

*Preživetje brez ponovitve bolezni:* odstotki, o katerih so poročali v nadaljnjem obdobju več kot enega leta, potrjujejo, da so pripravljala zdravljenja s tiotepo po avtologni PKMC učinkovita izbira za zdravljenje bolnikov s čvrstimi tumorji.

*Ponovitev bolezni:* pri vseh pripravljalnih zdravljenjih s tiotepo so poročali o stopnjah ponovitve v obdobju več kot enega leta v manj kot 60 %, kar zdravniki označujejo kot prag za dokazovanje učinkovitosti. V nekaterih primerih so za obdobje 5 in 6 let poročali o stopnjah ponovitve 35 oziroma 45 odstotkov.

*Celokupno preživetje:* celokupno preživetje je bilo od 30 % do 87 % za obdobje med 11,7 in 87 meseci.

*Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost:* Poročali so o vrednostih RRM od 0 do 2 odstotkov. Vrednosti TRM so od 0 do 7,4 odstotkov, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za avtologno PKMC pri odraslih bolnikih s čvrstimi tumorji.

## Alogenska PKMC

### Hematološke bolezni

*Sprejem presadka:* sprejem je bil dosežen (92 % do 100 %) pri vseh pripravljalnih zdravljenjih, o katerih so poročali, in veljalo je, da je do njega prišlo v pričakovanem času. Zato je mogoče zaključiti, da so pripravljala zdravljenja s tiotepo mieloablativna.

*GvHD (reakcija presadka proti gostitelju):* vsa ocenjena pripravljala zdravljenja so zagotovila majhen pojav akutne GvHD stopnje III-IV (od 4 do 24 %).

*Preživetje brez ponovitve bolezni:* Odstotki, o katerih so poročali v nadaljnjem obdobju več kot enega leta in do pet let potrjujejo, da so pripravljala zdravljenja s tiotepo po alogenski PKMC učinkovita izbira za zdravljenje bolnikov s hematološkimi boleznimi.

*Ponovitev bolezni:* pri vseh pripravljalnih zdravljenjih s tiotepo so poročali o stopnjah ponovitve v obdobju več kot enega leta v višini manj kot 40 % (kar zdravniki označujejo kot prag za dokazovanje učinkovitosti). V nekaterih primerih so poročali tudi o stopnjah ponovitve, nižjih od 40 %, za obdobje pet in deset let.

*Celokupno preživetje:* celokupno preživetje je bilo med 31 % in 81 % za obdobje med 7,3 in 120

meseci.

*Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost:* poročali so o nizkih vrednostih, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za alogensko PKMC pri odraslih bolnikih s hematološkimi boleznimi.

### *Pediatrična populacija*

#### *Avtologna PKMC*

##### Čvrsti tumorji

*Sprejem presadka:* dosežen je bil pri vseh režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, o katerih so poročali.

*Preživetje brez ponovitve bolezni:* v obdobju 36 do 57 mesecev je bilo preživetje brez ponovitve bolezni med 46 in 70 % v študijah, o katerih so poročali. Ker so bili vsi bolniki zdravljeni zaradi čvrstih tumorjev z visokim tveganjem, rezultati potrjujejo, da so pripravljalna zdravljenja s tiotepo po avtologni PKMC učinkovite terapevtske strategije za zdravljenje pediatričnih bolnikov s čvrstimi tumorji.

*Ponovitev bolezni:* pri vseh režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, o katerih so poročali, so bile stopnje ponovitve v obdobju 12 do 57 mesecev med 33 in 57 %. Ob upoštevanju, da je pri vseh bolnikih možna ponovitev čvrstih tumorjev ali gre za čvrste tumorje s predvidenim slabim izidom, te stopnje potrjujejo učinkovitost režimov pripravljalnega zdravljenja na osnovi tiotepe.

*Celokupno preživetje:* celokupno preživetje je bilo med 17 % in 84 % v obdobju med 12,3 in 99,6 meseci.

*Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost:* poročali so o vrednostih RRM med 0 in 26,7 %. Vrednosti TRM so bile med 0 in 18 %, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za avtologno PKMC pri pediatričnih bolnikih s čvrstimi tumorji.

#### *Alogenska PKMC*

##### Hematološke bolezni

*Sprejem presadka:* dosežen je bil pri vseh ocenjenih režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, s stopnjo uspešnosti 96 do 100 odstotkov. Hematološka ozdravitev je v pričakovanem času.

*Preživetje brez ponovitve bolezni:* poročali so o odstotkih med 40 in 75 % za obdobje več kot enega leta. Rezultati preživetja brez ponovitve bolezni potrjujejo, da so pripravljalna zdravljenja s tiotepo po alogenski PKMC učinkovite terapevtske strategije za zdravljenje pediatričnih bolnikov s hematološkimi boleznimi.

*Ponovitev bolezni:* pri vseh režimih pripravljalnega zdravljenja s tiotepo, o katerih so poročali, je bila stopnja ponovitve med 15 in 44 odstotki. Ti podatki potrjujejo učinkovitost režimov pripravljalnega zdravljenja na osnovi tiotepe pri vseh hematoloških boleznih.

*Celokupno preživetje:* celokupno preživetje je bilo med 50 % in 100 % v obdobju med 9,4 in 121 meseci.

*Z režimom povezana umrljivost in s presaditvijo povezana umrljivost:* poročali so o vrednostih RRM med 0 in 2,5 %. Vrednosti TRM so bile med 0 in 30 %, kar potrjuje varnost pripravljalnega zdravljenja s tiotepo za alogensko PKMC pri pediatričnih bolnikih s hematološkimi boleznimi.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Tiotepa se iz prebavil slabo absorbira: zaradi nestabilnosti v kislem mediju se tiotepe ne uporablja peroralno.

### Porazdelitev

Tiotepa je močno lipofilna spojina. Po intravenskem dajanju koncentracije učinkovine v plazmi ustrezajo modelu z dvema predelkoma s hitro fazo porazdelitve. Volumen porazdelitve tiotepe je velik in se po poročanju giblje od 40,8 l/m<sup>2</sup> do 75 l/m<sup>2</sup>, kar kaže na porazdelitev v vse tekočine v telesu. Navidezni volumen porazdelitve tiotepe se zdi neodvisen od uporabljenega odmerka. Nevezane frakcije na beljakovine v plazmi so 70–90 %; poročali so o nepomembni vezavi tiotepe na gama

globulin in o minimalni vezavi na albumin (10–30 %).

Po intravenskem dajanju je izpostavljenost zdravilu v cerebrospinalni tekočini (CST) skoraj enaka tisti, doseženi v plazmi; povprečno razmerje med AUC v CST in plazmi za tiotepo je 0,93. Koncentracije TEPA, prvega aktivnega metabolita tiotepe, o katerem so poročali, v CST in plazmi, so večje od koncentracij matične spojine.

#### Biotransformacija

Tiotepa se v jetrih hitro in v veliki meri presnovi, metabolite je v urinu mogoče zaznati v eni uri po infundiranju. Metaboliti so aktivne alkilirajoče snovi, a vlogo, ki jo imajo pri protitumorski aktivnosti tiotepe, je treba še pojasniti. Tiotepa se oksidativno desulfurira prek izoenzimov CYP2B in CYP3A citokroma P450 v poglavitni in aktivni metabolit TEPA (trietilenfosforamid). Skupna izločena količina tiotepe in njenih ugotovljenih metabolitov predstavlja 54–100 % vse alkilirajoče aktivnosti, kar kaže na prisotnost še drugih alkilirajočih metabolitov. Med pretvorbo konjugatov glutationa (GSH) v konjugate N-acetilcisteina se oblikujejo GSH, cisteinilglicin in konjugati cisteina. Teh metabolitov ne najdemo v urinu, in se, če se oblikujejo, verjetno izločijo v žolč, ali se kot vmesni metaboliti hitro pretvorijo v tiotepo-merkapturat.

#### Izločanje

Celotni očistek tiotepe je bil od 11,4 do 23,2 l/h/m<sup>2</sup>. Razpolovna doba eliminacije je bila od 1,5 do 4,1 ure. Ugotovljeni metaboliti TEPA, monoklorotepa in tiotepa-merkapturat se vsi izločajo v urinu. Izločanje tiotepe in TEPA v urinu je skoraj popolno po 6 oziroma 8 urah. Povprečni urinarni izplen tiotepe in njenih presnovkov je 0,5 % za nespremenjeno zdravilo in monoklorotepo ter 11 % za TEPA in tiotepo-merkapturat.

#### Linearnost/nelinearnost

Ni jasnih dokazov o zasičenosti mehanizmov presnovnega očistka pri visokih odmerkih tiotepe.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetika tiotepe v visokih odmerkih se pri otrocih, starih 2 do 12 let, ne razlikuje od tiste, o kateri so poročali pri otrocih, ki so prejeli 75 mg/m<sup>2</sup>, ali odraslih, ki so prejeli podobne odmerke.

##### *Ledvična okvara*

Vpliv na odstranjevanje tiotepe pri motnjah v delovanju ledvic ni bil ocenjen.

##### *Jetrna okvara*

Vpliv na presnovo in odstranjevanje tiotepe pri motnjah v delovanju jeter ni bil ocenjen.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Običajne študije akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih niso bile izvedene. Tiotepa se je izkazala za genotoksično *in vitro* in *in vivo* ter karcinogeno pri miših in podganah. Tiotepa vpliva na plodnost in sicer pri mišjih samcih na spermatogenezo ter pri mišjih samicah na funkcije jajčnikov. Je teratogena pri miših in podganah. Uporaba tiotepe je povzročila smrt zarodka pri zajcih. Ti učinki so bili opaženi pri odmerkih, manjših od odmerkov, uporabljenih pri ljudeh.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jih ni.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravilo Tiotepa MSN je nestabilno v kislem mediju.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

#### Neodprta viala

2 leti

#### Po rekonstituciji

Dokazano je bilo, da je rekonstituirana raztopina med uporabi kemijsko in fizikalno stabilna 8 ur, če je bila shranjena pri temperaturi 2 °C–8 °C.

#### Po redčenju

Dokazano je bilo, da je po redčenju raztopina med uporabi kemijsko in fizikalno stabilna do 24 ur, če je bila shranjena pri temperaturi 2 °C –8 °C, in do 4 ure, če je bila shranjena pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po redčenju, razen če način redčenja izključuje tveganje mikrobne kontaminacije. Če ni uporabljeno nemudoma, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabi odgovoren uporabnik sam.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

#### Neodprta viala

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

#### Po rekonstituciji in redčenju

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

#### 15 mg:

3-ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in zaprta s snemljivo ("flip-off") aluminijasto zaporko z rdečim plastičnim pokrovčkom, ki vsebuje 15 mg tiotepe.

#### 100 mg:

10-ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in zaprta s snemljivo ("flip-off") aluminijasto zaporko z oranžnim plastičnim pokrovčkom, ki vsebuje 100 mg tiotepe.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

#### Priprava zdravila Tiotepa MSN

Upoštevati morate postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje zdravil proti raku. Pri vseh prenosih morate strogo upoštevati aseptične pogoje in po možnosti uporabiti zaščitno komoro z navpičnim laminarnim tokom zraka.

Kot pri drugih citotoksičnih učinkovinah morate biti pri ravnanju z zdravilom Tiotepa MSN in pripravi raztopin zdravila Tiotepa MSN previdni, da se izognete nenamernim stikom s kožo ali sluznico. Lahko se pojavijo lokalne reakcije, povezane z nenamerno izpostavitvijo tiotepe. Zato je pri pripravi raztopine za infundiranje priporočljiva uporaba rokavic. Če raztopina tiotepe nenamerno pride v stik s kožo, kožo nemudoma in temeljito umijte z milom in vodo. Če pride tiotepa nenamerno v stik s sluznico, sluznico temeljito sperite z vodo.

#### Rekonstitucija

Zdravilo Tiotepa MSN 15 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje se rekonstituira z 1,5 ml sterilne vode za injekcije. S pomočjo injekcijske brizge z iglo aseptično odvzemeti 1,5 ml sterilne vode za injekcije.

Zdravilo Tiotepa MSN 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje se rekonstituira z 10 ml sterilne vode za injekcije. S pomočjo injekcijske brizge z iglo aseptično odvzemeti 10 ml sterilne

vode za injekcije.

Injicirajte vsebino brizge v vialo skozi gumijasti zamašek.

Odstranite brizgo in iglo ter ročno premešajte, tako da vialo večkrat obrnete.

Rekonstituirane raztopine so lahko občasno opalescentne ali vsebujejo manjše aglomerirane polimerizirane delce zaradi polimerizacije tiotepe, kar je intrinzična lastnost tega zdravila, vendar take raztopine kljub temu lahko uporabite za nadaljnje redčenje v infuzijski vrečki.

#### Nadaljnje redčenje v infuzijski vreči

Rekonstituirana raztopina je hipotonična in jo je treba pred uporabo nadalje razredčiti z dodatkom 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje (če je predpisan odmerek večji od 500 mg, uporabite 1000 ml) ali z ustrežno količino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida, da dosežeto končno koncentracijo zdravila Tiotepa MSN med 0,5 in 1 mg/ml.

#### Uporaba

Raztopino za infundiranje zdravila Tiotepa MSN je treba pred uporabo vizualno pregledati glede delcev. Intenziteta opalescence ali aglomeracije delcev se bo ob nadaljnjem redčenju v infuzijski vrečki močno zmanjšala oziroma izgnila, kar kaže na to, da ne gre za tuje delce. Razredčene raztopine, ki vsebujejo oborino, zavrzite. Raztopino za infundiranje je treba bolnikom odmeriti s pomočjo infuzijskega kompleta, opremljenega z linijskim filtrom, velikosti 0,2 µm. Filtriranje ne spremeni učinkovitosti raztopine.

Pred vsako infuzijo in po njej je treba stalni kateter sprati s približno 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

#### Odstranjevanje

Zdravilo Tiotepa MSN je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MSN Labs Europe Limited,  
KW20A, Corradino Park,  
Paola PLA 3000,  
Malta

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/26/03272/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. 1. 2026

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15. 5. 2025